

## 再審査報告書

令和 8 年 4 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	オールドレブ点滴静注用 150 mg
有 効 成 分 名	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<p>&lt;適応菌種&gt;                      コリスチンに感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属                      ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る</p> <p>&lt;適応症&gt;                      各種感染症</p>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には、コリスチンとして 1 回 1.25～2.5 mg（力価）/kg を 1 日 2 回、30 分以上かけて点滴静注する。
承 認 年 月 日	平成 27 年 3 月 26 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件 ※	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	<p>※：承認時に付された「日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局（現：医薬局）医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たしたものと判断されている（令和 4 年 3 月 8 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）。</p>

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オールドレブ点滴静注用 150 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中の令和 6 年 5 月に、重要な特定されたリスクとして「低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシス」が新たに設定された（4.2 項参照）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>腎機能障害</li> <li>神経毒性</li> <li>偽膜性大腸炎</li> <li>低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査</li> <li>特定使用成績調査（最小発育阻止濃度（以下、「MIC」）に関する調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査</li> <li>特定使用成績調査（MIC に関する調査）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。
安全性検討事項	腎機能障害、神経毒性、偽膜性大腸炎
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された全症例 なお、本剤発売後に投与を開始した症例で、契約締結前に既に本剤の投与を受けた症例についても本調査の対象とする。
実施期間	平成 27 年 5 月 25 日～承認条件解除まで
目標症例数	200 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	本剤の投与開始日から投与中止・終了まで
実施施設数	380 施設
収集症例数	282 例
安全性解析対象症例数	280 例
有効性解析対象症例数*	169 例
備考	※：安全性解析対象から、適応外使用 20 例、効果判定不能 91 例が除外された。 効果判定不能：患者死亡、投与期間が短い等の理由により、調査担当医師が効果判定不能とした症例

表 4 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（MICに関する調査）	
目的	国内臨床分離株（本剤の適応菌種）に対する本剤を含む各種抗菌薬の抗菌活性（微量液体希釈法による MIC）の推移を確認・評価する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	連続調査方式
対象検体	本剤の適応菌種による感染症に罹患した患者から採取した検体（血液、痰、咽頭ぬぐい液、膿、尿等）。調査菌株は、平成 27 年～平成 30 年に毎年全国の医療機関から本剤の適応菌種による感染症に罹患した患者の検体を収集し、これらの検体から分離・同定された国内臨床分離株（本剤の適応菌種）を用いる。対象菌株は、以下の①～③の条件を全て満たす菌株とした。 ① イミペネムの MIC 値が 16 µg/mL 以上 ② アミカシンの MIC 値が 32 µg/mL 以上 ③ シプロフロキサシンの MIC 値が 4 µg/mL 以上
実施期間	平成 27 年 8 月～平成 30 年 3 月
目標株数	大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属：可能な限り収集する。 緑膿菌：50 株/年 アシネトバクター属：5 株/年
収集菌株数	大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属：0 株 緑膿菌：50 株/年（平成 27 年～平成 29 年の各年） アシネトバクター属：5 株（平成 27 年）、3 株（平成 28 年）、3 株（平成 29 年）

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象症例 280 例における副作用発現割合は 32.5%（91/280 例）であり、患者背景等の違いから直接の比較は困難であるが、承認時までの臨床試験<sup>1)</sup>（国内第 I 相試験：LOC114490 試験）における副作用発現割合 50.0%（7/14 例）を上回ることにはなかった。発現した主な副作用は、腎機能障害 68 例、腎障害 5 例であった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用の発現状況は表 5 のとおりであり、各安全性検討事項について以下の検討から追加の安全対策措置は不要と判断した。

表 5 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	280 例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項※	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク		
腎機能障害	73 (26.1)	3 (1.1)
神経毒性	3 (1.1)	5 (1.8)
偽膜性大腸炎	0	1 (0.4)

※：安全性検討事項の定義は別添参照

MedDRA/J version 24.1

同一症例に同一の安全性検討事項の副作用が発現した場合は、重篤を優先して計上した。

<sup>1)</sup> 患者を対象とした臨床試験は実施されていないため、健康成人を対象とした臨床試験と比較された。

- 腎機能障害：LOC114490 試験では認められておらず、発現割合の差は使用成績調査に高齢者が多く含まれた（平均年齢は、使用成績調査 63.7±18.5 歳、LOC114490 試験 26.3±6.7 歳）ことが原因と考えられた。また、承認時まで海外で多剤耐性グラム陰性桿菌感染症患者を対象に実施され、腎機能障害の発現割合が報告されている海外の臨床試験（Clin Infect Dis 1999; 28: 1088-11、Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 366-9 等）（以下、「海外臨床試験」）における腎機能障害の発現割合（13.5～36.7%）の範囲内であった。重篤な副作用の転帰は回復・軽快 51 例、死亡 10 例、未回復 11 例、不明 1 例であり、死亡例が認められているものの、「重大な副作用」及び「重要な基本的注意」の項で、重篤な腎機能障害の発現とその対策について注意喚起済みである。
- 神経毒性：使用成績調査での発現割合は、LOC114490 試験での発現割合 35.7%（5/14 例）を上回るものではなかった。また、海外臨床試験における神経毒性の発現割合（0～4%）の範囲内であった。重篤な副作用の転帰は、死亡 1 例を除き回復であり、死亡例は本剤投与により解熱傾向が認められていたものの、血圧低下、腎機能障害、呼吸窮迫により死亡に至った。当該症例は合併症として MRSA<sup>2)</sup>肺炎及び心不全が報告されており、呼吸窮迫との関連が疑われた。神経毒性に関する重大な副作用として、添付文書の「重大な副作用」の項にて呼吸窮迫、無呼吸について注意喚起済みである。
- 偽膜性大腸炎：発現した副作用は LOC114490 試験でも認められた（発現割合は 7.1%（1/14 例））下痢 1 例のみであり、転帰は回復であった。

なお、再審査期間中に追加された重要な特定されたリスク「低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシス」については、再審査期間中に 6 例 7 件の関連する副作用（定義は別添参照）が収集され、低カリウム血症 2 例 2 件（転帰回復）、呼吸不全（転帰不明）及び多尿（転帰回復）各 1 例 1 件が重篤な副作用であった。当該検討事項については添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起済みである。

また、承認時に製造販売後に検討することとされた、他の抗菌薬との併用時の安全性、腎機能障害を有する患者における安全性、本剤の用法・用量と安全性の関連性については、表 6 のとおりであった。

表 6 使用成績調査におけるその他の検討事項の影響

安全性解析対象症例数		280 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数（発現割合%）
併用薬（抗菌薬） （重複有）	なし	38	12 (31.6)
	あり	242	79 (32.6)
	テトラサイクリン系	16	5 (31.3)
	β-ラクタム系	187	58 (31.0)
	スルホンアミド系／トリメトプリム	33	7 (21.2)
	マクロライド系、リンコサミド系、ストレプトグラミン系	16	6 (37.5)
	アミノグリコシド系	84	25 (29.8)
	キノロン系	55	17 (30.9)
	その他	105	37 (35.2)

<sup>2)</sup> メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

腎機能障害		あり	110	30 (27.3)
		なし	170	61 (35.9)
用法・用量	平均1日投与量※ (mg/kg/日)	1.25未満	15	3 (20.0)
		1.25以上2.50以下	99	28 (28.3)
		2.50超5.00以下	142	51 (35.9)
		5.00超	18	8 (44.4)
	平均1日投与回数 (回)	1未満	17	5 (29.4)
		1以上2未満	129	53 (41.1)
		2以上3未満	134	33 (24.6)

※：詳細情報が不明な症例は除外された。

#### 他の抗菌薬との併用時の安全性

併用の有無別で副作用発現割合は同程度であった。また、本剤と同様に腎機能障害が特徴的な副作用であるアミノグリコシド系抗生物質を併用した場合においても、腎機能障害の副作用の発現割合は同程度であった（併用時 25.0% (21/84 例)、非併用時 24.0% (47/196 例)）。

#### 腎機能障害を有する患者の安全性

腎機能障害を有する患者における副作用発現割合は腎機能障害のない患者の副作用発現割合を上回ることにはなかった。

#### 本剤の用法・用量と安全性の関連性

平均1日投与量 (mg/kg/日) が多いほど副作用発現割合は高くなり、腎機能障害に関連する副作用の発現割合による影響 (1.25 未満 : 20.0% (3/15 例)、1.25 以上 2.50 以下 : 23.2% (23/99 例)、2.50 超 5.00 以下 : 31.7% (45/142 例)、5.00 超 : 22.2% (4/18 例)) が考えられた。腎機能障害については、既に添付文書及び関連学会の作成するガイドライン等で注意喚起を行っており、引き続き注意喚起を継続する。平均1日投与量が 5 mg/kg/日を上回る症例については、「コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版—」<sup>3)</sup>において示されている初回負荷投与が実践された可能性が考えられた。本剤の承認用量の上限を超えて使用した症例が認められたことへの対策として、医療機関に適正使用の重要性を注意喚起している。

その他、安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、新たな対応が必要となるような特段の懸念は認められなかった。

以上の検討から、本剤の使用実態下における安全性について、追加の対策措置は不要と考える。

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 98 例 121 件、予測できない重篤な副作用は 47 例 76 件、予測できない非重篤な副作用は 48 例 72 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（基本語別で総数 3 件以上）は表 7 のとおりであった。表 7 の副作用のうち、死亡及び致命的な

<sup>3)</sup> 日化療会誌 2015; 63: 290-329

転帰をたどったことから予測できないとされた副作用については以下のように判断し、追加の安全対策措置は不要と判断した。

- ・死亡（7例）：いずれも死因や患者背景等の十分な情報が得られず、本剤との関連性評価が困難な症例であった。
- ・腎機能障害（7例）及び急性腎障害（3例）：ほとんどが患者の現病及び背景因子の影響により死に至った症例であり、本剤との因果関係の評価は困難であった。腎障害に関する副作用については、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項で注意喚起済みである。

その他の副作用に関しても、重度の現病を有し健康状態が悪化している等の患者背景の影響が考えられる症例が多く、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

なお、再審査期間中に、因果関係が否定できない症例が集積したことから、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシス」とその注意事項を追記した上で、重要な特定されたリスクに追加し、注意喚起を行った（「使用上の注意」の改訂について）（令和6年5月8日付け医薬安発0508第1号）に基づく対応）。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類 <sup>※1</sup>	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	78	148	47	76	48	72
感染症および寄生虫症	10	13	9	12	1	1
肺炎	3	3	3	3	0	0
神経系障害	11	15	7	10	4	5
意識レベルの低下	3	3	3	3	0	0
胃腸障害	8	8	0	0	8	8
口の感覚鈍麻	5	5	0	0	5	5
肝胆道系障害	7	7	1	1	6	6
肝機能異常	5	5	1	1	4	4
腎および尿路障害	21	23	19	20	3	3
急性腎障害 <sup>※2</sup>	3	3	3	3	0	0
腎機能障害 <sup>※2</sup>	7	7	7	7	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20	21	12	12	9	9
死亡	7	7	7	7	0	0

※1：総数3件以上の副作用とその器官別大分類を記載

MedDRA/J version 27.1

※2：添付文書に記載されているが、致命的な転帰をたどることがある旨が明記されていないため、予測できない副作用として計上した。

同一症例において、基本語が同一の副作用・感染症が複数回発現した場合は1件と計上した。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例169例のうち、有効割合<sup>4)</sup>は表8のとおりであった。承認時には国内臨床試

<sup>4)</sup> 調査担当医師が、本剤投与開始時から投与中止・終了時までの自覚症状の経過及び微生物学的評価を総合的に評価した上で、「有効」、「無効」及び「判定不能」で評価された。

験は実施されていないが、調査方法や患者背景が異なるため厳密な比較は困難であるものの、承認時までの海外での多剤耐性グラム陰性桿菌感染症患者を対象に実施された主な臨床試験<sup>5)</sup>の有効率 51.3% (59/115 例) ~76.9% (60/78 例) と同程度であった。また、投与前後の菌量評価が行われた症例の菌量評価は表9のとおりであり、緑膿菌では7例が投与終了時に菌量が増加したが、3例は基礎疾患・合併症の腎機能障害により平均1日投与量を 2.50 mg/kg/日以下に調節されており、残りの4例についても、2例は本剤投与後の腎機能障害により本剤の中止又は減量が行われており、他の2例は投与期間中の休薬が行われた症例及び10日間の投与後に医師判断で投与中止された症例であった。

また、製造販売後に検討することとされた、他の抗菌薬との併用時の有効性、腎機能障害を伴う患者での有効性、適応菌種に対する有効性、及び本剤の用法・用量と有効性の関連性については表8のとおりであった。

表8 本剤投与後の有効割合

検討事項		症例数	有効例	無効例	有効割合 (%)	
全体		169	127	42	75.1	
併用薬（抗菌薬）（重複有）	なし	22	13	9	59.1	
	あり	147	114	33	77.6	
	テトラサイクリン系	9	6	3	66.7	
	β-ラクタム系	111	93	18	83.8	
	スルホンアミド系／トリメトプリム	22	18	4	81.8	
	マクロライド系、リンコサミド系、ストレプトグラミン系	13	11	2	84.6	
	アミノグリコシド系	52	40	12	76.9	
	キノロン系	36	27	9	75.0	
	その他	64	51	13	79.7	
腎機能障害	あり	62	43	19	69.4	
	なし	107	84	23	78.5	
原因菌名（重複あり）	大腸菌	6	6	0	100	
	シトロバクター属	2	0	2	0	
	クレブシエラ属	12	12	0	100	
	エンテロバクター属	4	3	1	75.0	
	緑膿菌	139	101	38	72.7	
	アシネトバクター属	8	6	2	75.0	
本剤の用法・用量	平均1日投与量* (mg/kg/日)	1.25未満	8	3	5	37.5
		1.25以上2.50以下	58	44	14	75.9
		2.50超5.00以下	90	70	20	77.8
		5.00超	8	8	0	100
	平均1日投与回数 (回)	1未満	11	4	7	36.4
		1以上2未満	75	58	17	77.3
		2以上3未満	83	65	18	78.3

※：詳細情報が不明な症例は除外された。

#### 他の抗菌薬との併用時の有効性

他の抗菌薬との併用時の有効割合は、いずれも併用薬なしの場合の有効割合を上回った。

<sup>5)</sup> Int J Antimicrob Agents 2006; 28: 366-9、Int J Antimicrob Agents 2010; 35: 297-300 等

### 腎機能障害を伴う患者での有効性

腎機能障害を伴う患者集団の有効割合が低かったが、平均1日投与量が1.25 mg/kg/日未満及び平均1日投与回数1回未満の症例が多かった<sup>6)</sup>ことが原因と判断した。

### 適応菌種に対する有効性

本剤の適応菌種のうち、シトロバクター属を原因菌とする2例は無効例であり、ともに腎機能障害を有する、平均1日投与量は1.25 mg/kg/日未満、平均1日投与回数は1回未満であったことから、十分量が投与できない症例であったことが無効判定に影響したものと考えた。1例は有効性を理由に投与が中止され、中止時の微生物学的評価（菌量）（表9参照）は未評価であったが、もう1例はシトロバクター属と緑膿菌を原因菌とし、重篤な腎機能障害の発現により本剤の投与が中止されたが、中止時の微生物学的評価（菌量）においてシトロバクター属の菌量は減少した（投与開始時「3+」、中止時「-」。緑膿菌は投与開始時「±」、中止時「1+」）。

### 本剤の用法・用量と有効性の関連性

平均1日投与量が少ない集団及び平均1日投与回数が少ない集団での有効割合が低かったが、これらの集団では高齢者及び腎機能障害を有する患者が多い<sup>7)</sup>ことから、十分な量の投与ができなかったことによると考えた<sup>8)</sup>。

その他、有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、新たな対応が必要となるような特段の懸念は認められなかった。

また、同様に製造販売後に検討することとされた、本剤の適応菌種に対するコリスチンの感受性について、本剤投与前にコリスチンに対する感受性検査<sup>9)</sup>が実施された192例（192/261例）<sup>10)</sup>の検査結果は、緑膿菌2例（2/158例）、大腸菌1例（1/2例）が中間であった以外はいずれも感性であったことから、問題はないと判断した。

<sup>6)</sup> 腎機能障害のある症例：平均1日投与量1.25 mg/kg/日未満11.3%（7/62例）、平均1日投与回数1回未満16.1%（10/62例）

腎機能障害のない症例：平均1日投与量1.25 mg/kg/日未満0.9%（1/107例）、平均1日投与回数1回未満0.9%（1/107例）

<sup>7)</sup> 平均1日投与量1.25 mg/kg/日未満の症例：高齢者75.0%（6/8例）、腎機能障害患者87.5%（7/8例）

平均1日投与量1.25 mg/kg/日以上での症例：高齢者56.4%（88/156例）、腎機能障害患者34.0%（53/156例）

平均1日投与回数1回未満の症例：高齢者90.9%（10/11例）、腎機能障害患者90.9%（10/11例）

平均1日投与回数1回以上の症例：高齢者54.4%（86/158例）、腎機能障害患者32.9%（52/158例）

<sup>8)</sup> 腎機能障害を伴う患者及び高齢者については、腎機能と患者の状態を踏まえて用法及び用量を調節するよう添付文書で注意喚起している。使用成績調査において、平均1日投与量が2.50 mg/kg/日以下の患者の割合は、65歳以上の高齢者が42.7%（41/96例）、65歳未満では34.2%（25/73例）であった。

<sup>9)</sup> 各医療機関で規定されている方法に基づき、MICとClinical and Laboratory Standards Institute（臨床・検査標準協会）における判断基準に基づき、感性、中間、耐性で評価された。

<sup>10)</sup> 69例で未実施であった理由は、医療機関（又は委託する検査会社）で採用される薬剤感受性キットにコリスチンが含まれていない、複数菌感染であり、1菌種でのみ感受性検査を実施したため、緊急対応のため、等

表9 本剤投与前後の菌量評価

菌種	評価時期	症例数	菌量 <sup>※</sup>					減少割合 (%)
			3+	2+	1+	±	-	
大腸菌	投与開始時	3	2	0	1	0	0	100
	投与終了時		0	0	1	0	2	
シトロバクター属	投与開始時	1	1	0	0	0	0	100
	投与終了時		0	0	0	0	1	
クレブシエラ属	投与開始時	5	2	0	3	0	0	100
	投与終了時		0	0	0	0	5	
エンテロバクター属	投与開始時	2	0	0	1	1	0	50
	投与終了時		0	0	0	1	1	
緑膿菌	投与開始時	71	34	17	16	4	0	50.7
	投与終了時		20	9	16	4	22	
アシネトバクター属	投与開始時	5	3	1	1	0	0	100
	投与終了時		0	0	1	0	4	

※：各医療機関（又は検査会社）で規定される基準（3+：菌量多い～-：菌量なし）により評価された。

なお、使用成績調査において、本剤投与開始時のクレアチニンクリアランスに応じた用量の調節が適切になされていない症例（90例<sup>11)</sup>、本剤に対する感受性検査を実施せずに本剤が使用された症例（88例<sup>12)</sup>、並びに前治療薬として使用されているべきβ-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノグリコシド系の使用経験がない症例（54例）が集積されたことを踏まえ、再審査期間中に以下の対応が行われた。対応実施後に不適切な使用症例が減少したことから、現時点で新たな対応措置は不要と考えるが、適正使用の状況は引き続きモニタリングする。

- ・有害事象の報告を入手した際には感受性検査結果も併せて入手するよう努め、本剤以外の抗菌薬に対して感受性が確認されたにもかかわらず、本剤を使用したことが確認できた場合には、本剤は最終救済薬であり、本剤への耐性化を防ぐ観点から、感性が確認された本剤以外の抗菌薬を使用するよう、医療機関に依頼した。
- ・関連学会のホームページ上で、「コリスチンの適正使用に関する指針」作成委員会より、学会会員宛に「コリスチン製剤の適正使用に関するお願い」を掲載し（平成29年10月24日付け）、本剤の適正使用を徹底した。
- ・本剤の納入実績があるすべての医療機関に対し、「オールドレブ点滴静注用150mg 適正使用に関するお願い」を配布した。
- ・使用成績調査の中間集計結果を、本剤の納入実績がある医療機関に配布し、ホームページに掲載した。
- ・本剤を使用する可能性がある有床医療機関（本剤の納品実績のない施設を含む）約8,000施設に対し、適正使用に関するお知らせ文書をダイレクトメールにて情報提供した。

## 5.2. 特定使用成績調査（MICに関する調査）

平成27年度から平成29年度までの多剤耐性（条件は2項の表4参照）の国内臨床分離株に対するMICは表10のとおりであった。国内臨床分離株が収集された菌株は緑膿菌とアシネトバクター属であり、米国のClinical and Laboratory Standards Instituteの定めるブレイクポイントは緑膿菌、アシネトバクター属共に2 µg/mL以下を感性と定めていることから、本剤の抗菌活性は維持

<sup>11)</sup> 不適正使用症例数は安全性解析対象280例あたりの例数を示す。

<sup>12)</sup> 原因菌不明又は適応外菌種使用症例（19例）を含む。

されていると判断した。なお、調査各年度において、大腸菌は約 50,000 株/年、シトロバクター属は約 4,500 株/年、クレブシエラ属は約 17,000 株/年、エンテロバクター属は約 5,000 株/年の対象菌種が感染症患者から分離されたが、特定使用成績調査の多剤耐性の条件に合致する菌株は認められなかった。

表 10 国内臨床分離株のコリスチンに対する感受性推移

菌株	平成 27 年度			平成 28 年度			平成 29 年度		
	株数	MIC <sub>90</sub>	MIC 範囲	株数	MIC <sub>90</sub>	MIC 範囲	株数	MIC <sub>90</sub>	MIC 範囲
緑膿菌	50	2	0.5~2	50	1	0.5~2	50	1	0.25~2
アシネトバクター属	5	—	0.5~1	3	—	1	3	—	1~2

MIC の単位は  $\mu\text{g/mL}$

菌株の収集は各年度の 8 月~3 月に実施された。

なお、再審査期間中のコリスチンに対する耐性化に関する報告として、1 例 1 件のコリスチン耐性の肺炎桿菌が報告された。当該症例は、本剤投与開始時の感受性検査ではコリスチンに感性であったが、感染症再燃時の検査では耐性であり、感受性を有する他の抗菌薬に変更後、奏効した。コリスチンの感受性及び耐性化に関する文献情報はなく、1 例 1 件の耐性化症例のみであることから、現時点において追加の対策措置は不要と判断した。

以上の検討から、本剤の使用実態下での有効性に新たな懸念は認められていないと判断した。

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 4 件、研究報告は 2 件であった（表 11）。措置報告②及び③については、添付文書に追記する等の注意喚起を行った（令和 6 年 5 月、4.2 項参照）。その他の報告については、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 滅菌保証ができないことによる、注射用コリスチン製剤の回収（米国、平成 27 年 4 月）</li> <li>② EMA の PRAC による、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム静注用製剤の欧州添付文書への偽性パーター症候群に関する注意喚起の追記勧告（EU・スイス、令和 5 年 3 月、同年 5 月）</li> <li>③ Health Canada による安全性レビュー結果に基づく、添付文書改訂（コリスチンメタンスルホン酸の注射製剤の添付文書への偽性パーター症候群に関する注意喚起の追記）（カナダ・日本、令和 6 年 1 月、同年 3 月）</li> <li>④ コリスチンメタンスルホン酸製剤の添付文書の改訂（重症筋無力症患者には投与すべきではない旨、当該患者でのマクロライド系抗菌薬及びフルオロキノロン系抗菌薬との併用を避けるべきである旨の追記）（オーストラリア、令和 6 年 9 月）</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① コリスチンによる治療と腎不全の関連性（平成 28 年 6 月）</li> <li>② 高齢、血清アルブミン低値、血清総ビリルビン高値とコリスチンに関連する腎損傷の関連性（平成 29 年 2 月）</li> </ul>

EMA：欧州医薬品庁、PRAC：ファーマコビジランスリスク評価委員会、EU：欧州連合、Health Canada：カナダ保健省

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	安全性検討事項の定義
腎機能障害	SMQ:「急性腎不全」(広域)、HLGT:「腎症」、「腎障害(腎症を除く)」に包含される PT
神経毒性	HLGT:「中枢神経系血管障害」、「先天性神経学的障害」、「内耳および第8脳神経障害」、「眼球感覚神経障害 NEC」、「眼神経筋障害」、「眼部神経学的障害」、「神経学的障害 NEC」、「神経筋障害」、「脊髄および神経根障害」、「脳神経障害(新生物を除く)」に包含される PT PT:呼吸窮迫、無呼吸
偽膜性大腸炎	SMQ:「偽膜性大腸炎」(広域)に包含される PT
低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシス	SMQ:「低カリウム血症」(広域) HLT:「マグネシウム代謝障害」、「カルシウム代謝障害」、「代謝性アルカローシス」、「電解質失調 NEC」に包含される PT

各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、高位用語を HLT、高位グループ用語を HLGT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。なお、MedDRA 用語中の NEC は、他に分類されない、を意味する。